临床研究

长方案控制性超促排卵过程中黄体生成素水平对多囊卵巢综合征患者IVF-ET结局的影响

阎 梦,华 芮,周 瑶,聂庆文,李 红
南方医科大学南方医院妇产科生殖中心,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨控制性超促排卵(COH)过程中黄体生成素(LH)变化趋势对多囊卵巢综合征(PCOS)患者体外授精-胚胎移植(IVF-ET)结局的影响。**方法** 回顾性分析首次接受IVF-ET治疗、使用经典长方案的PCOS患者314例,根据早、中、晚卵泡期血清LH水平分为早-中卵泡期降低组(A组,LH比值≤1)与升高组(B组,LH比值>1)、中-晚卵泡期降低组(C组,LH比值≤1)与升高组(D组,LH比值>1)、早-晚卵泡期降低组(E组,LH比值≤1)与升高组(F组,LH比值>1),比较A与B、C与D、E与F组间结局的差异。**结果** A、B两组间临床结局差异无统计学意义(*P*>0.05)。C组获卵数、早期自然流产率较D组显著升高(*P*<0.05),而正常受精率、胚胎种植率、临床妊娠率、持续妊娠率较D组显著降低(*P*<0.05)。E组早期流产率较F组显著升高(*P*<0.05),持续妊娠率较F组显著下降(*P*<0.05),其它指标组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。**结论** 早-晚卵泡期与中-晚卵泡期LH呈升高趋势有更好的临床结局,早-中卵泡期LH变化趋势对临床结局无影响。
关键词:黄体生成素变化趋势;长方案;多囊卵巢综合征;体外授精-胚胎移植

Effect of luteinizing hormone variation on clinical outcomes in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer using standard long protocol

YAN Meng, HUA Rui, ZHOU Yao, NIE Qingwen, LI Hong
Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of serum luteinizing hormone (LH) variation on clinical outcomes in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A retrospective analysis was conducted in 314 patients with PCOS undergoing their first IVF cycle using standard long protocol. On the basis of LH concentrations on early-, mid- and late-follicular phase, the patients were divided into decreased LH (LH ratio≤1, group A) and increased LH (group B, LH ratio>1) groups in early- to mid-follicular phase, decreased LH (group C) and increased LH (group D) groups in mid- to late-follicular phase, and decreased LH (group E) and increased LH (group F, LH ratio>1) in early- to late-follicular phase. The clinical outcomes were compared between groups A and B, groups C and D, and between groups E and F. **Results** No significant differences were found in the clinical outcomes between group A and B (*P*>0.05). The number of oocytes retrieved and the early abortion rate were significantly lower, but the normal fertilization rate, implantation rate, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate were significantly higher in group D than in group C (*P*<0.05). In group F, the early abortion rate was significantly lower and the ongoing pregnancy rate was significantly higher than those in group E (*P*<0.05), and no significant differences were found in other clinical outcomes between the two groups (*P*>0.05). **Conclusion** An increase in LH level from early- or mid- to late-follicular phase has a positive effect on the clinical outcomes, but this LH variation in early- to mid-follicular phase does not affect the clinical outcomes.
Key words: variation of luteinizing hormone; long protocol; polycystic ovarian syndrome; in vitro fertilization-embryo transfer

黄体中期长方案作为经典的控制性超促排卵方案(COH),广泛用于体外授精-胚胎移植(IVF-ET)的超促排卵。由于腺垂体对促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)降调的敏感性不同及卵巢对促性腺激素(Gn)反应性的差异,不同个体血清LH在COH过程中呈不同的变化趋势。根据"LH窗(LH window)"理论[1],正常的卵泡发育过程有赖于一定水平的LH,低于LH阈值(LH threshold),卵子无法完全成熟、没有足够的雄激素和雌激素合成、颗粒细胞与膜细胞之间缺乏旁分泌信号,超过"上限值",则颗粒细胞增生被抑制、卵泡闭锁、

收稿日期:2015-12-22
基金项目:国家科技支撑计划(2013BAI12B00)
Supported by National Plan for Science and Technology Research (2013BAI12B00).
作者简介:阎 梦,在读硕士研究生, E-mail: yzyanmeng.0611@163.com
通信作者:李 红,博士,硕士生导师,副主任医师, E-mail: lihong6918@126.com

提前黄素化、卵子发育受损。既往对于LH的研究多集中在单一时间点的LH浓度,然而这并不能反映COH过程中LH的变化趋势。30%~50%的多囊卵巢综合征(PCOS)患者表现为基础LH水平升高[2],而LH的波动对PCOS患者结局的影响尚未见报道。本研究将回顾性分析采用IVF长方案的PCOS患者COH过程中不同阶段LH水平的变化趋势对临床结局的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性分析2013年1月~2015年6月在本中心行IVF长方案的PCOS患者共314例。纳入标准:(1) PCOS诊断标准采用鹿特丹标准[3];(2)年龄20~40岁;(3)使用黄体中期长方案促排;(4)采用常规IVF受精;(5)首个促排卵周期。排除标准:(1)子宫内膜异位症Ⅲ期及Ⅲ期以上;(2)子宫畸形或子宫内膜存在器质性病变,移植周期阴道超声下内膜厚度<7 mm;(3)采用coasting方案;(4)复发性流产史;(5)一侧卵巢缺如。

1.2 分组

根据COH中期(D6-8)与Gn启动日(D0)血清LH水平分为早-中卵泡期降低组(A组,D6-8 LH/D0 LH≤1)和早-中卵泡期升高组(B组,D6-8 LH/D0 LH>1),根据绒毛膜促性腺激素日(hCG日)与D6-8血清LH水平分为中-晚卵泡期降低组(C组,hCG日LH/D6-8 LH≤1)与中-晚卵泡期升高组(D组,hCG日LH/D6-8 LH>1),根据hCG日与D0血清LH水平分为早-晚卵泡期降低组(E组,hCG日LH/D0 LH≤1)与早-晚卵泡期升高组(F组,hCG日LH/D0 LH>1)。

1.3 IVF-ET方案

自上一个月经周期的黄体中期或自月经第3天开始口服避孕药(达英-35,拜耳)第15天左右,皮下或肌肉注射短效或长效GnRH-a(达菲林,益普生生物技术公司;达必佳,辉凌制药有限公司),降调14 d左右测定血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)水平,并行阴道B超观测窦卵泡及内膜情况,达降调节标准(FSH<5 mU/mL、LH<5 mU/mL、E2<50 pg/mL,最大窦卵泡平均直径<10 mm,内膜厚度<5 mm)则开始给予Gn(普利康,默沙东;果纳芬,默克雪兰诺;丽申宝,丽珠制药),至少3个卵泡直径≥16 mm时,当晚21:00-22:00注射注射用人绒促性素(hCG,丽珠制药)4000~10000 U,34~36 h后行经阴道穿刺取卵术。所有患者行常规IVF,受精后72 h行新鲜胚胎移植。自取卵日始肌注黄体酮60 mg/d行黄体支持,移植11~12 d后验血β-hCG,移植后4周阴道B超显示孕囊者确定为临床妊娠。

1.4 观察指标

1.4.1 激素测定 采用电化学发光法测定血清性激素浓度,黄体生成激素检测试剂盒购自德国罗氏公司,检测下限为0.100 mU/mL,批内及批间变异系数均<2%。

1.4.2 观察指标 主要观察指标包括年龄、体质量指数(BMI)、不孕年限、基础窦卵泡数(AFC)、基础FSH、基础LH、基础睾酮(T)、空腹血糖、Gn启动剂量、Gn使用天数、Gn总量、启动日LH(D0 LH)、促排6~8 d LH(D6-8 LH)、hCG日P、hCG日LH、hCG日E2、hCG日≥14 mm卵泡个数、hCG日子宫内膜厚度、获卵数、正常受精率(2PN率)、胚胎种植率、临床妊娠率、早期流产率、持续妊娠率。D6-8 LH的收集以第1次出现最大卵泡经线≥12 mm的天数为准。临床妊娠率、早期流产率和持续妊娠率按照每移植周期计算。

1.5 统计学方法

用SPSS 20.0进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,满足方差齐性时采用两独立样本t检验,不满足时采用Satterthwaite近似t检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早-中卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

A组基础AFC个数、基础LH、基础T、基础LH/FSH、Gn天数、D0 LH显著高于B组(P<0.05),D6-8 LH、hCG日LH、hCG日E2显著低于B组(P<0.05),其余一般情况及临床结局比较差异均无统计学意义(P>0.05,表1)。

2.2 中-晚卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

C组启动剂量、D0 LH、D6-8 LH显著高于D组(P<0.05),hCG日LH显著低于D组(P<0.05),其余一般情况组间差异无统计学意义(P>0.05)。C组正常受精率、胚胎种植率、临床妊娠率、持续妊娠率低于D组,获卵数、早期流产率高于D组,差异均有统计学意义(P<0.05,表2)。

2.3 早-晚卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

E组基础LH、基础LH/FSH、Gn天数、Gn总量、D0 LH显著高于F组(P<0.05),hCG日LH显著低于F组(P<0.05),其余一般情况组间差异无统计学意义(P>0.05)。E组早期流产率高于F组,持续妊娠率低于F组,差异均有统计学意义(P<0.05),其余结局指标差异无统计学意义(P>0.05,表3)。

3 讨论

根据"两细胞-两促性腺激素"学说,卵泡发育早期,膜细胞主要表达LH受体,在LH的作用下合成雄激素,颗粒细胞主要表达FSH受体,在FSH的刺激下将雄激素转化为雌激素。至卵泡发育中晚期,颗粒细胞逐渐表达LH受体,在LH的作用下,颗粒细胞对FSH的敏感性

表1 A、B两组间一般特征及IVF结局比较

Tab.1 Comparison of clinical data and IVF outcomes of patients in group A and group B (*Mean*±*SD*, %)

	Group A (*n*=193)	Group B (*n*=121)	*P*
Age (year)	29.68±3.82	29.43±3.60	0.558
BMI	21.64±3.20	21.35±2.84	0.426
Duration of infertility (year)	3.88±2.45	4.19±2.65	0.294
Basal antral follicle count	28.40±8.84	25.60±6.89	0.003
Basal FSH (mU/mL)	6.01±1.39	6.03±1.33	0.654
Basal LH (mU/mL)	9.75±5.04	7.65±3.83	0.000
Basal T (ng/mL)	0.38±0.17	0.34±0.16	0.032
Basal LH/FSH	1.61±0.79	1.27±0.59	0.000
Fasting glucose (mmol/mL)	5.07±0.47	5.03±0.34	0.465
Initial dose of Gn (IU)	133.80±54.65	144.32±47.95	0.083
Duration of Gn used (day)	11.63±3.51	10.31±2.42	0.000
Total dose of Gn used (IU)	1726.93±788.28	1588.51±679.70	0.112
LH on the initial day of Gn (mU/mL)	1.78±1.01	1.33±0.66	0.000
LH on day 6-8 (mU/mL)	1.21±0.64	2.03±0.92	0.000
P on hCG day (ng/mL)	0.802±0.407	0.853±0.346	0.248
LH on hCG day (mU/mL)	1.54±0.73	1.99±0.94	0.000
E2 on hCG day (pg/mL)	3514.74±2035.91	3989.92±1912.09	0.040
No. of follicle ≥14 mm on hCG day	10.89±4.73	11.13±4.55	0.649
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.21±2.38	10.53±2.26	0.226
No. of oocytes retrieved	15.83±8.01	16.86±6.79	0.243
2PN rate (%)	66.1 (2020/3055)	64.1 (1308/2040)	0.141
Implantation rate (%)	47.2 (109/231)	39.3 (57/145)	0.134
Clinical pregnancy rate (%)	66.7 (76/114)	61.6 (45/73)	0.483
Early abortion rate (%)	13.2 (10/76)	4.4 (2/45)	0.207
Ongoing pregnancy rate (%)	57.9 (66/114)	58.9 (43/73)	0.891

增强，二者协同作用，刺激颗粒细胞产生大量雌激素，雌激素正反馈作用于腺垂体形成LH峰，促使优势卵泡最终成熟并排卵。然而，LH发挥正常生理作用需要一定的浓度范围，即"LH窗"[1]，低于LH阈值，膜细胞不能合成足够雄激素，膜细胞与颗粒细胞之间缺乏旁分泌信号，颗粒细胞不能合成足够雌激素，卵母细胞无法完全成熟，子宫内膜增生不良，而高于上限值，颗粒细胞凋亡，卵泡闭锁、提前黄素化、卵母细胞过熟，非整倍体率增高，流产率增高。PCOS患者基础LH升高，LH超过一定阈值就会启动卵泡对其反应[4]，表现为卵泡膜细胞表达LH受体增强，促进颗粒细胞生成LH受体和分化，增殖受抑，未成熟卵泡闭锁和排卵前卵泡黄素化[5]。那么COH过程中不同时间段LH的变化趋势对该人群的结局有着怎样的影响呢？本研究根据D0、D6-8、hCG日LH水平分别比较早-中卵泡期、中-晚卵泡期和早-晚卵泡期LH的升降对结局的影响。

3.1 早-中卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

A组基础LH、基础LH/FSH、基础T显著高于B组，有研究显示[6-7]，PCOS患者基础状态LH≤10 mU/mL与>10 mU/mL以及基础LH/FSH<2与≥2的临床妊娠率、种植率、早期流产率等临床结局无显著差异（*P*>0.05）。A组需要更长的刺激天数（*P*<0.05）和Gn总量（*P*>0.05），hCG日LH和E2也较B组低（*P*<0.05），但两组临床结局无统计学差异，说明卵泡发育早期至中期，血清LH的升降对结局无明显影响。这与蒋秀敏等[8]的研究一致，认为行IVF/ICSI长方案的非选择性人群中（*n*=228），至COH中期，无论LH呈升高趋势或降低趋势，获卵数、优胚率、种植率、临床妊娠率、早期流产率均无统计学差异（*P*>0.05）。Lahoud等[9]也回顾性分析了正常促性腺激素水平的患者中，采用IVF/ICSI长方案的701个周期，将中卵泡期/早卵泡期LH比值≤0.5与>0.5的患者进行比较，显示后者的种植率及活产率显著高于前者，而临床妊娠率、流产率无显著差异，与本研究结果相似。虽然A组患者LH浓度呈下降趋势，但其总体水平不低（D0平均1.78±1.01 mU/mL，D6-8平均1.21±0.64 mU/mL），可能与PCOS患者基础LH较高有关，且基础LH升高可上调膜细胞和颗粒细胞LH受体，只要有<1%的LH受体被占据即可发挥正常生理作用[5]。

表2 C、D两组间一般特征及IVF结局比较
Tab.2 Comparison of clinical data and IVF outcomes of patients in group C and group D (*Mean*±*SD*, %)

	Group C (*n*=127)	Group D (*n*=187)	*P*
Age (year)	29.83±3.80	29.42±3.69	0.347
BMI	21.39±2.87	21.63±3.19	0.504
Duration of infertility (year)	4.08±2.65	3.95±2.47	0.651
Basal antral follicle count	27.02±9.14	27.53±7.59	0.589
Basal FSH (mU/mL)	6.08±1.52	6.07±1.25	0.970
Basal LH (mU/mL）	9.27±5.08	8.72±4.45	0.308
Basal T (ng/mL)	0.37±0.17	0.36±0.17	0.925
Basal LH/FSH	1.51±0.69	1.46±0.77	0.583
Fasting glucose (mmol/mL)	5.07±0.45	5.04±0.40	0.494
Initial dose of Gn (U)	145.06±56.51	132.95±48.87	0.044
Duration of Gn used (day)	10.69±2.86	11.41±3.38	0.053
Total dose of Gn used (U)	1664.53±749.74	1679.75±752.52	0.860
LH on the initial day of Gn (mU/mL)	1.88±1.08	1.42±0.72	0.000
LH on day 6-8 (mU/mL)	1.96±0.91	1.23±0.68	0.000
P on hCG day (ng/mL)	0.85±0.41	0.80±0.37	0.279
LH on hCG day (mU/mL)	1.55±0.78	1.82±0.87	0.005
E2 on hCG day (pg/mL)	3933.25±1982.90	3537.98±2000.15	0.086
No. of follicle ≥14 mm on hCG day	11.24±4.58	10.81±4.71	0.424
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.16±2.05	10.45±2.51	0.271
No. of oocytes retrieved	17.59±7.89	15.3±7.26	0.009
2PN rate (%)	63.0 (1408/2234)	67.1 (1920/2861)	0.002
Implantation rate (%)	32.6 (44/135)	50.6 (122/241)	0.001
Clinical pregnancy rate (%)	50.7 (34/67)	72.5 (87/120)	0.003
Early abortion rate (%)	20.6 (7/34)	5.7 (5/87)	0.036
Ongoing pregnancy rate (%)	40.3 (27/67)	68.3 (82/120)	0.000

3.2 中-晚卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

"两细胞-两促性腺激素"学说阐明了LH在卵泡发育过程中的角色，中卵泡期开始，颗粒细胞上出现可检测到的LH受体表达[10]，LH开始发挥更加重要的作用。许多研究已显示[11-13]，中卵泡期LH水平过低的患者添加重组LH或HMG有利于卵子成熟、受精，提高获卵数、可移植胚胎数及临床妊娠率，降低早期流产率。本研究也显示，中-晚卵泡期LH呈上升趋势组(C组)较下降趋势组(D组)有更高的正常受精率、胚胎种植率、临床妊娠率、持续妊娠率以及更低的早期流产率(P<0.05)，C组获卵数较D组多(P<0.05)可能为启动剂量较D组高(P<0.05)所致。Nakagawa等[14]研究了使用长方案促排卵的正常促性腺激素水平患者，晚卵泡期/中卵泡期LH比值≥1组的妊娠率及种植率高于<1组，差异有统计学意义(P<0.05)，流产率低于后者，但差异无统计学意义(66.7% *vs* 26.3，P<0.05)，与本研究结果相符。LH对子宫内膜发育的作用可能同样对临床结局有重要影响。Tesarik等[15]的研究将接受赠卵的有正常排卵的人群分为两组，均行GnRH-a降调，在供卵者取卵前给予其中一组hCG，另一组给予安慰剂，两组患者均序贯接受雌孕激素刺激子宫内膜增殖及分泌转化，发现在周期第19天，实验组内膜厚度及胚胎种植率均明显高于对照组(P<0.01)，说明足够的LH浓度可能通过增加子宫内膜厚度以提高其容受性，也可能同时通过直接作用于子宫内膜LH受体及间接影响内膜E2和P受体的表达实现[8]。由此可见，PCOS患者虽然基础LH较高，但GnRH-a对垂体的抑制将促排过程中LH控制在合理水平后，该人群卵泡期LH的变化趋势与正常促性腺激素水平人群相比对结局显示出相似的影响。

3.3 早-晚卵泡期LH变化趋势与IVF结局的关系

蒋秀敏等[8]回顾性分析了非选择人群共228个IVF/ICSI长方案周期，根据hCG日与启动日LH高低分为升高趋势组与降低趋势组，发现升高组胚胎种植率、临床妊娠率显著高于降低组(P<0.05)，早期流产率无显著性差异，但降低组高于升高组(26.08% *vs* 15.91%，P>0.05)。本研究的对象为PCOS患者，为预防OHSS，有较高的取消移植率，在行新鲜移植的患者中，早期流产率E组显著高于F组，持续妊娠率显著低于F组(P<0.05)，两组间获卵数、正常受精率、胚胎种植率、临床妊娠率组间差异无统计学意义(P>0.05)，但F组的种植率

表3 E、F两组间一般特征及IVF结局比较

Tab.3 Comparison of clinical data and IVF outcomes of patients in group E and group F (*Mean*±*SD*, %)

	Group E (*n*=138)	Group F (*n*=176)	*P*
Age (year)	29.84±3.86	29.39±3.62	0.285
BMI	21.70±3.07	21.40±3.06	0.383
Duration of infertility (year)	3.97±2.60	4.02±2.50	0.858
Basal antral follicle count	28.28±8.57	26.57±7.92	0.067
Basal FSH (mU/mL)	6.15±1.49	6.01±1.26	0.383
Basal LH (mU/mL）	9.96±5.16	8.14±4.18	0.001
Basal T (ng/mL)	0.38±0.18	0.35±0.15	0.056
Basal LH/FSH	1.61±0.70	1.39±0.76	0.008
Fasting glucose (mmol/mL)	5.11±0.47	5.01±0.38	0.054
Initial dose of Gn (U)	140.65±58.97	135.65±46.56	0.402
Duration of Gn used (day)	11.59±3.19	10.76±3.16	0.022
Total dose of Gn used (U)	1790.57±773.69	1581.87±720.30	0.014
LH on the initial day of Gn (mU/mL)	2.05±1.07	1.26±0.57	0.000
LH on day 6-8 (mU/mL)	1.46±0.76	1.57±0.93	0.271
P on hCG day (ng/mL)	0.82±0.46	0.83±0.32	0.847
LH on hCG day (mU/mL)	1.33±0.59	2.00±0.90	0.000
E2 on hCG day (pg/mL)	3702.49±2159.80	3694.21±1870.48	0.971
No. of follicle ≥14 mm on hCG day	10.90±4.73	11.05±4.61	0.782
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.09±2.35	10.52±2.32	0.105
No. of oocytes retrieved	16.99±8.27	15.63±6.99	0.121
2PN rate (%)	64.3 (1508/2345)	66.2 (1820/2750)	0.161
Implantation rate (%)	40.1 (61/152)	46.9 (105/224)	0.196
Clinical pregnancy rate (%)	56.8 (42/74)	69.9 (79/113)	0.066
Early abortion rate (%)	21.4 (9/42)	3.8 (3/79)	0.003
Ongoing pregnancy rate (%)	41.9 (31/47)	67.3 (76/113)	0.001

与妊娠率呈升高趋势(46.9% *vs* 40.1%，69.9% *vs* 56.8%)，可进一步扩大样本量进行分析。该结果同样说明了晚卵泡期足够的LH对获得更高的种植率、妊娠率及降低流产率有重要作用，而LH是通过何种途径发挥这种作用的，其在卵母细胞发育成熟过程中扮演的角色及发挥作用的机制，及其在子宫内膜容受性建立过程中的作用，则需要基础研究进一步发现和证实。

综上所述，经过垂体降调的PCOS患者，超促排卵过程中LH变化趋势对结局有着与正常促性腺激素水平人群相似的影响，早-中卵泡期LH的升降对结局无影响，早-晚卵泡期与中-晚卵泡期LH呈升高趋势有更好的临床结局，但这还需要合理设置对照组，进行严密的前瞻性随机对照研究进一步证实。

参考文献：

[1] Balasch J, Fábregues F. Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2002, 14(3): 265-74.

[2] 乔 杰, 李 蓉, 李 莉, 等. 多囊卵巢综合征流行病学研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(11): 849-52.

[3] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-7.

[4] Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis[J]. Hum Reprod, 1994, 9(2): 188-91.

[5] 曾海涛, 梁晓燕, 姚书忠, 等. 多囊卵巢综合征卵泡颗粒细胞提前对黄体生成素反应[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(2): 373-5.

[6] 耿旭景, 欧湘红, 廖旖欣, 等. 基础状态血清高黄体生成素水平及黄体生成素/卵泡刺激素比值对多囊卵巢综合征患者体外受精妊娠结局的影响[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(6): 857-60.

[7] Orvieto R, Meltcer S, Liberty G, et al. Does day-3 LH/FSH ratio influence *in vitro* fertilization outcome in PCOS patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with different GnRH-analogue[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(6): 422-4.

[8] 蒋秀敏, 刘雨生, 郑圣霞, 等. 长方案超促排卵过程中LH变化趋势对IVF/ICSI-ET结局的影响[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 30-6, 52.

[9] Lahoud R, Al-Jefout M, Tyler J, et al. A relative reduction in mid-follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates[J]. Hum Reprod, 2006, 21(10): 2645-9.

[10] Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, et al. Who needs LH in ovarian stimulation[J]. Reprod Biomed Online, 2011, 22(Suppl 1): S33-41.

[11] O'dea L, O'brien F, Currie K, et al. Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(10): 2785-93.

[12] Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, et al. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels[J]. Gynecol Endocrinol, 2010, 26(2): 118-24.

[13] Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY, et al. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction[J]. Hum Reprod, 2000, 15(5): 1003-8.

[14] Nakagawa K, Ohgi S, Nakashima A, et al. The ratio of late-follicular to mid-follicular phase LH concentrations efficiently predicts ART outcomes in women undergoing ART treatment with GnRH-agonist long protocol and stimulation with recombinant FSH[J]. J Assist Reprod Genet, 2008, 25(8): 359-64.

[15] Tesarik J, Hazout A, Mendoza C, et al. Luteinizing hormone affects uterine receptivity independently of ovarian function[J]. Reprod Biomed Online, 2003, 7(1): 59-64.

（编辑：孙昌朋）